

Manifestações clínicas e procedimentos diagnósticos da doença de Paget do osso

Leticia Sales Nascimento¹, Maria Isabel Paixão do Nascimento² e Fábio Rangel Freitas da Silva³

1 Faculdade de Tecnologia do Amapá – Meta, Brasil. Tecnóloga em Radiologia pela Faculdade de Tecnologia do Amapá – Meta.

2 Faculdade de Tecnologia do Amapá – Meta, Brasil. Tecnóloga em Radiologia pela Faculdade de Tecnologia do Amapá – Meta.

3 Faculdade de Tecnologia do Amapá – Meta, Brasil. Mestre em Ciência da Motricidade Humana (UCB/RJ).

RESUMO: A doença de Paget do osso (DPO) é uma patologia osteometabólica caracterizada pelo aumento da remodelação óssea, tornando o osso mais espesso, frágil, suscetível a fraturas e complicações clínicas. A DPO normalmente é assintomática, tornando-se uma patologia de diagnóstico tardio ou com achados acidentais por exames laboratoriais e imaginológicos. Portanto o objetivo deste trabalho é analisar as manifestações clínicas da Doença de Paget do osso avaliando qual o melhor procedimento diagnóstico para cada caso. Para isso o trabalho baseia-se numa pesquisa não sistemática de revisão bibliográfica por meio da consulta aos indexadores de pesquisa nas bases de dados eletrônicos (*Medline, Lilacs, Scielo e PubMed*) até o ano de 2010. Concluímos que o diagnóstico, geralmente, encontra-se alicerçado nas manifestações clínicas, exames radiográficos e bioquímicos, mas dar-se escolha para os métodos por imagem, dando ênfase para a radiografia convencional e cintilografia de corpo inteiro.

Palavras-chave: doença de Paget, diagnóstico, remodelamento ósseo.

ABSTRACT: **Clinical and diagnostic procedimentod of Paget's disease of bone.** Paget's disease of bone (DPO) is a metabolic bone disease characterized by increased bone turnover, making bones more dense, brittle and susceptible to fractures and clinical complications. The DPO is usually asymptomatic, becoming a disease of late diagnosis or incidental findings on laboratory tests and imaging. Therefore, the purpose of this study is to analyze the clinical manifestations of Paget's disease of bone evaluating what the best diagnostic procedure for each case. For this work is based on a search did not systematic literature review through consultation with research indexers of electronic databases (*Medline, Lilacs, PubMed and Scielo*) by the year 2010. We conclude that the diagnosis usually is grounded in the clinical, radiographic and biochemical, but give choice for imaging methods, with emphasis on conventional radiography and whole body scintigraphy.

Keywords: Paget's disease, diagnosis, bone remodeling.

1 Introdução

A doença de Paget do osso (DPO) ou osteíte deformante é uma doença osteometabólica focal, descrita pela primeira vez em 1877 por Sir James Paget que a caracterizou por um aumento na remodelação óssea. Sua etiologia ainda não foi definida, mas várias propostas foram relatadas como sendo de origem genética relacionando 40% dos pacientes com antecedentes familiares e de infecções virais (WALSH, 2004).

O local acometido adquire uma forma em mosaico, com estrutura inferior ao osso normal, deformando-se facilmente com sobrecargas e com forças tensionais dos músculos, o que leva a várias deformações (COLINA et al., 2008)

As características morfológicas da doença de Paget dividem-se em três fases: fase osteolítica (reabsorção inicial); fase osteolítica-osteoblástica (vascular com reparação osteoblástica); e fase osteoesclerótica (de cicatrização). Cada fase pode apresentar duas formas de acordo com os segmentos ósseos acometidos: localizada ou monostótica que atinge um só osso ou parte dele; e generalizada ou poliestótica, que compromete vários ossos. Entretanto, nunca todos os ossos estão envolvidos (GRANDI et al., 2005; JOSÉ et al., 2008).

Apenas 15% dos pacientes exibem uma forma avançada da doença, os quais apresentam grandes alterações do esqueleto: deformidade dos ossos longos, cifose, diminuição da estatura e alargamento do crânio. A doença é rara em pessoas com idade inferior a 40 anos, aumenta progressivamente

conforme o paciente envelhece e é considerada um pouco mais comum nos homens (RALSTON, 2008).

A patologia normalmente é assintomática e suas manifestações sintomáticas são incomuns na prática clínica, sendo caracterizados de acordo com a extensão da doença, os ossos afetados e o surgimento de complicações. Isso dificulta o diagnóstico precoce e torna a DPO uma patologia de diagnóstico tardio ou com achados acidentais (GRANDI et al., 2005).

A investigação de pacientes com manifestações clínicas comparando com pacientes assintomáticos tornam-se importantes na análise da doença e podem fornecer dados que subsidiem a escolha dos métodos adequados para a realização de um diagnóstico correto (ALVARES; FONTELLES, 2008).

Os métodos diagnósticos encontrados resumem-se pela história clínica da doença, exames laboratoriais ou imaginológicos, como dosagem sérica de fosfatase alcalina, radiografias e cintilografias ósseas. Outros exames podem ser usados para evidenciar o diagnóstico, como tomografia e ressonância (PEREIRA et al., 2008).

Portanto, o objetivo deste trabalho é analisar as manifestações clínicas da Doença de Paget do osso avaliando qual o melhor procedimento diagnóstico para cada caso.

2 Materiais e métodos

Este trabalho foi uma busca não sistemática da literatura sobre a DPO por meio da consulta aos indexadores de pesquisa nas bases de dados eletrônicos (*Medline, Lilacs, Scielo e PubMed*). O levantamento realizou-se

com as seguintes palavras - chave: *diagnosis/diagnóstico, paget's disease/doença de paget, osteosarcoma/ osteossarcoma.*

Foram incluídos no estudo: artigos de revisão, artigos originais e artigos experimentais de língua portuguesa, inglesa, realizados com seres humanos e publicados até o ano de 2010 em periódicos especializados e indexados nas bases de dados.

Este estudo começou a ser produzido no mês de maio de 2010 sendo transformado em artigo no mês de outubro do mesmo ano com término em 15 de novembro de 2010.

3 Resultados e discussão

3.1 Complicações clínicas da DPO

A DPO é a segunda doença osteometabólica mais comum, ficando atrás apenas da osteoporose. Os pacientes podem ter apenas um osso afetado ou podem apresentar várias lesões pagéticas, mas a patologia continua sendo localizada sem aparecimento de novas lesões em ossos afetados após o diagnóstico (ROODMAN; WINDLE, 2005).

As manifestações clínicas possuem um grau de evolução, sendo geralmente lentas e benignas, não afetando todos os acometidos da mesma forma. Alguns pacientes têm casos bem moderados, com pouco ou nenhum sintoma, outros têm sintomas e complicações. Os casos sintomáticos variam dependendo dos ossos afetados, sendo dor local ou dor articular os principais sintomas (JOSÉ et al., 2008).

Holgado et al (2005), realizaram uma análise com 314 pacientes, utilizando para diagnóstico o exame de

cintilografia óssea na maioria dos casos. Tal estudo inclui a análise de dados demográficos, ossos afetados, complicações durante a progressão da doença e a atividade de fosfatase alcalina no soro.

O estudo teve como conclusão os seguintes ossos mais acometidos na patologia: pelve (61%), coluna lombar (50%), crânio (45%), coluna torácica (44%), fêmur (28%), tíbia (22%), sacro (11%), e os ossos da face (11%). Setenta e três por cento dos pacientes apresentaram complicações durante a progressão da doença, dentre as quais podemos destacar o aumento do crânio (56%), sintomas vertebrais (39%) e deformidade óssea (27%). Sendo que o maior número de acometimentos foi na forma polióstótica

Outra análise feita com 1.225 pacientes com DPO apontaram os mesmos sítios ósseos acometidos: pelve, coluna lombar, sacro, fêmur, crânio e coluna torácica. Sendo que 30% dos casos eram de formas monostóticas, apresentando um número maior que outras análises da doença nessa forma (GUYER; CLOGH, 1978).

O espectro clínico da doença é muito variável, sendo que os ossos mais afetados são as vértebras, ossos longos, pelve e crânio. Outros sítios ósseos menos comuns podem ser envolvidos como: escápula, clavícula, metacarpos, esterno (HOLGADO et al., 2005).

O crânio é o sítio ósseo mais acometido, com sérios problemas neurológicos. A remodelagem desorganizada provoca o aumento do peso do crânio, levando ao achatamento da base do crânio com comprometimento neural, invaginação

basilar e estreitamento do forame magno (JOSÉ et al.,2008).

A complicação neurológica mais comum é a surdez. Isso ocorre pelo acometimento do osso temporal. Pode haver participação dos ossículos do ouvido médio, compressão do nervo auditivo ou da cóclea, ou ambos (WALSH, 2004).

Na coluna vertebral, as vértebras lesadas podem pinçar os nervos da medula espinhal, ocorrendo insensibilidade, formigamento, fraqueza. A paresia e paraparesia acontecem por compressão radicular, diminuição do fluxo sanguíneo e a extensão dependem do grau de acometimento (PEREIRA et al., 2008).

O envolvimento do úmero leva a deformidades como a curvatura do fêmur e tíbia, sendo que essa manifestação normalmente é assintomática ou com dor recorrente de problemas secundários de marcha devido ao arqueamento. Durante o tratamento esse sítio ósseo pode permanecer inalterado podendo evoluir para uma fratura completa devido à força mecânica depositada nesses ossos (WALSH, 2004).

Segundo Spina et al (2000), o acometimento dos maxilares é raro (em torno de 17% dos casos), e não foi relatado por Sir James Paget em sua análise original. Geralmente a maxila é cerca de duas vezes mais afetada que a mandíbula. Nesse acometimento ocorre obstrução nasal, hipertrofia dos cornetos, obstrução sinusal e desvio do septo.

Quando a doença possui um alto grau de remodelagem podem aparecer múltiplas complicações em forma de fraturas patológicas, insuficiência

cardíaca de alto débito em função da hipervascularização e nefrolitíase (JOSÉ et al.,2008).

As complicações neoplásicas são raras associadas a DPO e incluem a transformação sarcomatosa (osteossarcoma, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno e condrossarcoma) ou outros tumores como células gigantes (JOSÉ et al.,2008).

As transformações malignas sarcomatosas afetam menos de 1% dos casos da doença em longo prazo, sendo o osteossarcoma o mais comum com prevalência de 50-60% dos casos. Essas transformações são mais frequentes no fêmur, pelve, úmero, tíbia e maxila (MATIOTTI, 2009).

3.2 Marcadores bioquímicos na análise clínica da DPO

A análise química de pacientes com Paget normalmente reflete o aumento da remodelação pelo elevado nível dos marcadores de reabsorção e formação óssea. Por isso a sua avaliação divide-se conforme essas duas categorias (PEREIRA et al., 2008).

Nos marcadores de formação destaca-se a Fosfatase Alcalina Óssea (FAO) que é uma enzima envolvida na mineralização da matriz óssea e o mais importante marcador relacionado à doença de Paget, pois o seu aumento, não explicado por distúrbios hepatobiliares ou por doenças osteometabólicas, tem como possibilidade o prognóstico da doença. Por isso é importante fazer testes de função hepática em particular para descartar essa possibilidade e confirmar o diagnóstico em DPO (SARAIVA; CASTRO, 2002).

A FAO encontra-se na superfície dos osteoblastos e é liberada no processo de formação óssea. Sua eficácia se dá na busca de uma maior sensibilidade e especificidade, sendo que na doença de Paget tem elevada acurácia diagnóstica estando presente em 60% dos pacientes com níveis de fosfatase alcalina dentro da normalidade. Tem vantagens sobre a osteocalcina por ter uma sobrevida maior (de um a dois dias), sem ser afetado por variações diurnas (VIEIRA, 1999).

Osteocalcina (OC) é uma proteína não colagenosa da matriz óssea, sintetizada pelos osteoblastos. É um marcador específico para a atividade osteoblástica, que pode ser medido no soro. Níveis elevados de OC apresentam correlação com a Doença de Paget e o hiperparatireoidismo primário. Na formação da matriz óssea, 10 a 40% da OC sintetizada são liberada na circulação. Possui meia-vida de cinco minutos, sofrendo hidrólise no fígado e depuração renal (SARAIVA; CASTRO, 2002).

Nos marcadores de Reabsorção temos: C-telopeptídeos (CTX) e N-Telopeptídeos (NTX). São marcadores caros, mas muito utilizados quando há enorme suspeita da doença em um cenário de FAO normal. Os dois são usados como marcadores na atividade da doença ou como resposta a terapia, mas o NTX tem uma vantagem adicional de ser avaliado por meio de um método de teste imunológico rápido (GRIZ et al., 2006).

São importantes as dosagens de 25-hidroxivitamina D, de cálcio, de fósforo para um diferencial no diagnóstico da DPO com doenças como

hiperparatireoidismo e osteomalácia (JOSÉ et al., 2008).

Piridinolina e deoxipiridinolina, também são utilizados como marcadores de remodelamento ósseo, pois constituem as ligações cruzadas da estrutura helicoidal dos colágenos tipo I, cuja concentração na urina é proporcional à atividade dos osteoclastos, sendo que deoxipiridinoline é mais sensível que piridinoline (GRIZ et al., 2006).

No estudo de Ribeiro et al. (1999) com 89 pacientes os achados laboratoriais observados foram a elevação da fosfatase alcalina sérica, o que traduz a ação da atividade osteoblástica e a excreção de hidroxiprolina, que indica a reabsorção da matriz óssea.

Para Vieira et al (1999) os marcadores de formação são todos frutos da síntese osteoblástica, e os marcadores de reabsorção são produto da atuação do osteoclasto sobre a matriz óssea. Havendo mudanças na ação dessas células, conseqüentemente ocorre mudança nos marcadores, o que torna esse método de eventual importância para o diagnóstico.

Grandi et al (2005) diz que exames laboratoriais podem ser complementares e de diagnóstico diferenciado. Mesmo em estágios avançados da doença, os níveis séricos de cálcio e fósforo geralmente estão com valores normais. Entretanto a FAO e OC e excreções urinárias de hidroxiprolina costumam apresenta-se elevados, levando a hipótese de um aumento na renovação óssea.

3.3 Exames de imagem da DPO

O principal meio de diagnóstico por imagem da DPO são as radiografias simples, tendo como índice radiográfico mais comum a reabsorção óssea, ossos aumentados de tamanho, espessamento cortical, lesões na fase osteolítica e osteoesclerótica (WALSH, 2004; JOSÉ et al., 2008).

As radiografias são suficientes para avaliar as lesões não complicadas nos esqueletos periféricos. Para um diagnóstico das lesões complicadas e esqueleto axial é necessário o uso de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) (RIBEIRO et al., 1999).

Segundo Griz et al (2006), as radiografias são essenciais para o diagnóstico, mas é recomendado fazer uma varredura de ossos radionuclídeos em todos os pacientes, uma vez que esse teste é o mais sensível para detectar lesões pagéticas. No entanto não é um exame específico devendo ser seguido por radiografias simples.

A cintilografia óssea é pouco específica no seu diagnóstico, porém possibilita a avaliação da completa extensão da doença quando comparada com a radiografia. É também importante na identificação da forma polioestótica da doença (PEREIRA et al., 2008).

No estudo de Spina et al (2000), evidencia-se a importância da cintilografia óssea como o exame de preferência para o diagnóstico de DPO, pois localiza o traçador (MDP-Tc 99) nas áreas que possuem maior fluxo sanguíneo e maior taxa de formação óssea: apesar de pouco específica, a cintilografia tem a importância de rastrear áreas suspeitas de envolvimento.

Grandi et al (2005) enfatiza que a cintilografia seria um exame complementar e não conclusivo, uma vez que a atividade celular (osteoblástica/osteoclástica), demonstrada neste exame, é encontrada em outras patologias, como displasia óssea e querubismo.

De acordo com os estudos de Spina et al (2000), a biópsia é um exame de diagnóstico de confirmação, pois analisa fragmento ósseo que, quando corado pela hematoxilina-eosina, o osso pagético se mostra num padrão em mosaico, refletindo a associação da dinâmica osteólise e osteogênese, representada por linhas de reversão irregulares basófilas.

No entanto, o estudo de Barker et al (1982), diz que os exames microscópicos servem apenas para denotar suspeitas e descartar malignidade, uma vez que as linhas de reversão fazem parte do padrão ósseo normal.

Quando a DPO é monostótica o seu diagnóstico, segundo Vukasinović et al (2008) e Carvalho et al. (2010), é definido por biópsia, reconhecendo os benefícios da estabilização cirúrgica precoce, uma vez que há a possibilidade da patologia evoluir para cifotização da lesão no futuro.

Nos exames de TC e RM os achados podem ser confundidos com doenças metastáticas. Na TC são encontradas características semelhantes às radiografias, como aumento do volume distorção e espessamento da região cortical e trabéculas (JOSÉ et al., 2008).

Recentes estudos com exames de medicina nuclear menos invasivos ao paciente vem sendo analisados, como

os exames de PET que servem de acompanhamento da resposta ao tratamento ou associado com o exame de cintilografia para avaliação de corpo inteiro (INSTALLE et al., 2005).

4 Conclusão

O diagnóstico, geralmente, encontra-se alicerçado nas manifestações clínicas, exames radiográficos e bioquímicos. Os métodos por imagem são a principal escolha para o diagnóstico, dando ênfase para a radiografia convencional, em razão do baixo custo e de sua especificidade, e para a cintilografia de corpo inteiro como método de escolha para rastreamento de lesões suspeitas devido a sua alta sensibilidade.

Cada método diagnóstico é determinado de acordo com a extensão da patologia. As radiografias detectam a doença em sua fase osteolítica e osteoesclerótica. A cintilografia é mais indicada na fase osteolítica-osteoblástica.

Outros exames como TC e RM são de alta importância para análise da patologia na sua fase mais avançada. Sendo que num diagnóstico diferenciado a RM pode ser auxiliada por exames de Tomografia por emissão de Pósitrons (PET) mesmo sendo discutível sua atuação na detecção de pacientes assintomáticos.

Referências

ALVARES, L. D.; FONTELLES, M. J. Paget's disease - updated focus emphasizing the development of a correct diagnosis. **Rev. Para. Med.** ; v. 22, n. 2, p. 33-39, 2008.

BARKER, L. R. et al. **Principles of ambulatory medicine**. 6 ed. Baltimore: Willians & Wilkins, 1982.

CARVALHO, D. C.; IBIAPINA, J. O.; SANTOS, L. G.; CARVALHO, T. C. B.; RIBEIRO, M.B. Doença Óssea monostótica em vértebra Lombar: uma localização atípica. **Rev. Bras.Ortop.** Teresina- PI, v. 45, n. 2, p. 200-202, 2010.

COLINA, M.; LA CORTE, R.; DE LEONARDIS, F.; TROTTA, F. Paget's disease of bone: a review. **Rheumatol Int.** v28: 1069-1075, jun., 2008.

GRANDI, G.; SANTOS, M. E. S. M.; BORGES, H.O; FILHO, M. S. Doença de Paget: Relato de Casos em Relação ao Diagnóstico Diferencial. **Rev Cir Traumatol Buco – Maxilo-Fac.**, Gamagaribe, v. 5, n. 3, p. 27-34, jul./set., 2005.

GRIZ, L.; CALDAS, G.; BANDEIRA, C.; ASSUNÇÃO, V.; BANDEIRA, F. Paget's disease of bone. **Arq. Bras. Edocrinol Metab.**, Pernambuco, v. 50, n. 4, ago., 2006.

GUYER, P. B.; CLOGH, P. W. Paget's diseases of bone: some observations on the relation of the skeletal distribution to pathogenesis. **Clin Radiol.** v. 29, n. 4, p. 421-6, 1978.

HOLGADO, S.; ROTÉS, D.; GUMÁ, M.; MONFORT, J.; OLIVÉR, A.; CARBONELL, J.; TENA, X. Paget's disease of bone in early adult life. **Ann. Rheum. Dis.** Espanha, v. 64, p. 306-308, maio, 2004-2005.

INSTALLE, J.; NZEUSSEU, A; BOL, A.; DEPRESSEUX, G.; DEVOGELAER, J. P.; LONNEUX, M. (18) F-fluoride PET for monitoring therapeutic response in Paget's disease

- of bone. **J Nucl Med.** v. 46, n. 10, p. 1650-1658, 2005.
- JOSÉ, F. F.; PERNAMBUCO, A. C. A.; AMARAL, D. T. **Doença de Paget do osso.** Einstein, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 79-88, 2008.
- MATIOTTI, S. B.; TRAUMUNT, C. S.; DUARTE, R. D.; DUARTE, W. L. SODER, J. B. Degeneração sarcomatosa da doença de Paget do calcâneo: relato de caso. **Radiol Bras.**, Porto alegre, v. 42, n. 1, p. 63-65, jan./fev., 2009.
- PEREIRA, C. U. ROSA, H. R. S.; PEREIRA, J. C.; ANJOS, E. D.; CARVALHO, R. W. F. Doença de Paget do Complexo Crânio - Maxilo - Facial: revisão crítica da literatura. **Camagaribe.** v. 8, n. 2, p. 15-24, abr./jun., 2007.
- RALSTON, S.H. Pathogenesis of Paget's disease of bone. **Bone**, v. 43, p. 819-825, 2008.
- RIBEIRO, M. L.; CARVALHO, E. A. P.; FERNANDES, J. L. Avaliação por imagem da doença de Paget do osso. **Radiol Bras.**, Brasília, v. 32, p. 69-74, 1999.
- ROODMAN, G. D.; WINDLE, J. J. Paget disease of bone. **J. Clin. Invest**, USA, v. 115, n. 2, p. 200-208, fev., 2005.
- WALSH, J. P. Paget's disease of bone. **MJA**, Nedlands, v. 181, n. 5, p. 262-265, set., 2004.
- SARAIVA, G. L.; CASTRO, M. L. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 46, n. 1, p. 72-78, 2002.
- SPINA, L. D. C.; CARVALHO, F. C. R.; EKSTERMAN, L. F.; TORRES, S. R.; JANINI, M. E. R.; FARIAS, M. L. F. Doença de Paget com Manifestações nos Maxilares. **Arq. Bras. Edocrinol Metab.** v. 44, n. 3, 2000.
- VIEIRA, J. G. H. Considerações sobre os Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo e sua Utilidade Prática. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 43, n. 6, p. 415-422, dezembro, 1999.
- VUKASINOVIC, Z.; SLAVKOVIC, N.; SPASOVSKI, D.; SLAVKOVIC, S. Spinal localization of 5. Paget disease: case report. **Srp Arh Celok Lek.** v. 136, n. 7-8, p. 419-22, 2008.

Artigo recebido em 10 de dezembro de 2010.

Aceito em 01 de fevereiro de 2011.